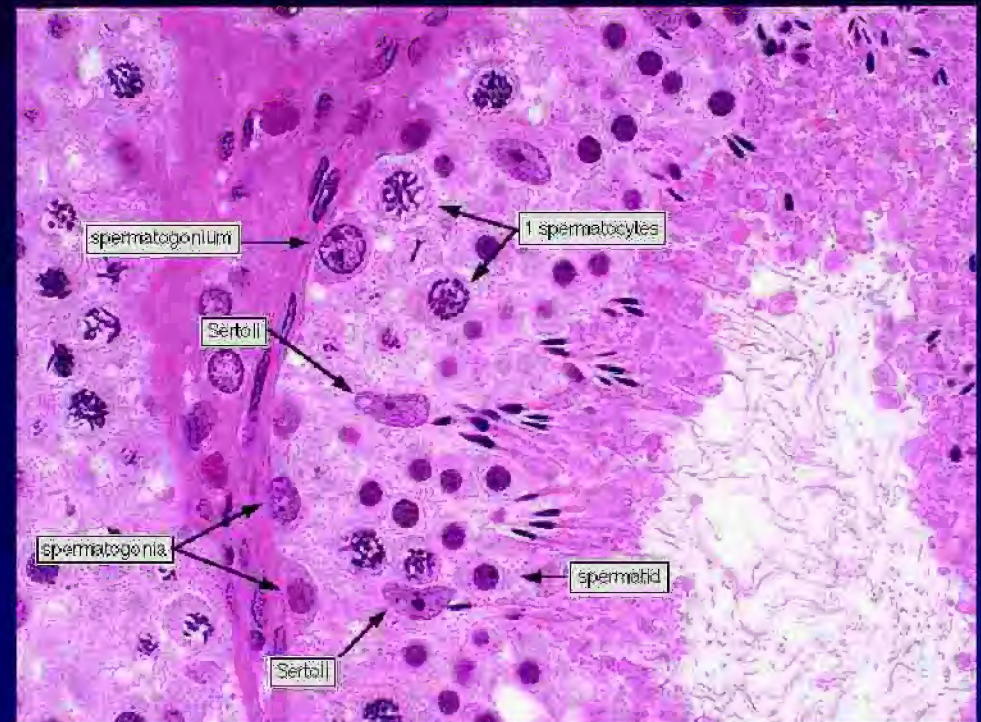
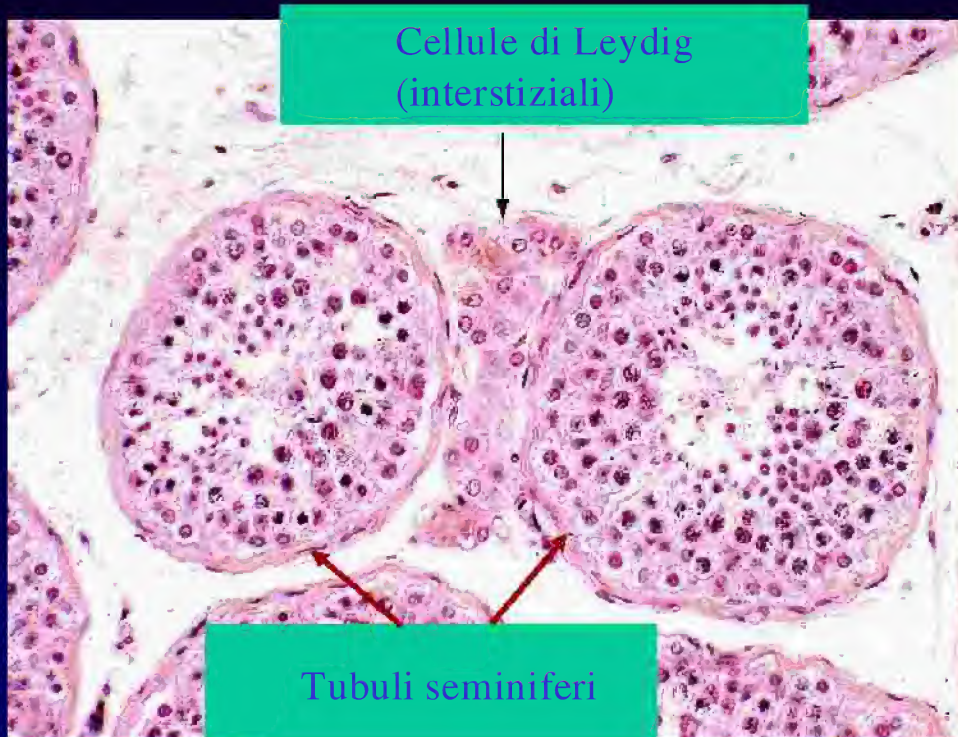
Anatomia del testicolo

cordone spermatico
vasi
deferente
epididimo

Anatomia del testicolo

Anatomia microscopica del testicolo

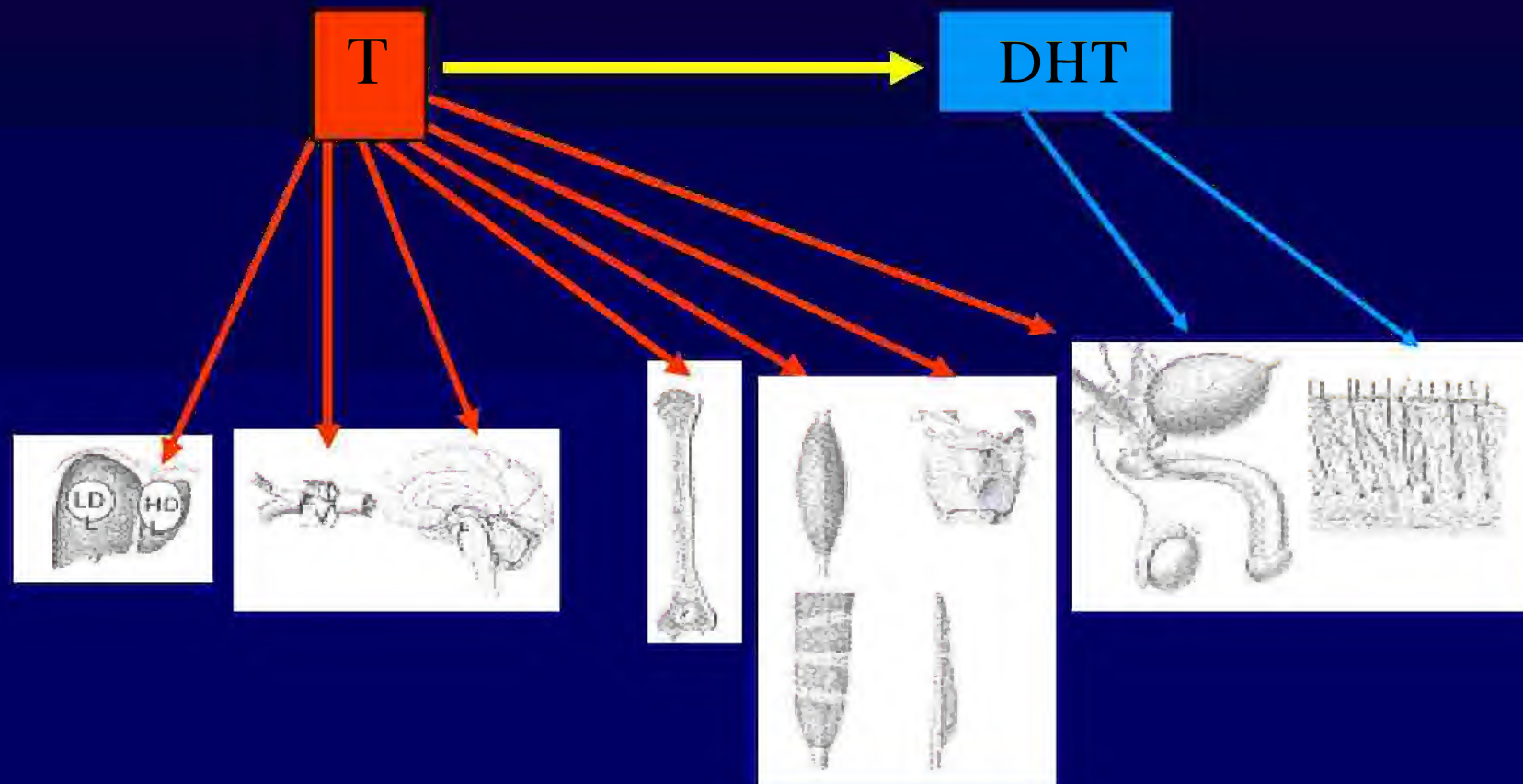
Anatomia microscopica del testicolo

spermatogoni ⟶ spermatociti ⟶ spermatidi ⟶ spermatozoi

Regolazione ipofisaria della funzione del testicolo

- LH (stimolo secrezione di testosterone da c. di Leydig)
- FSH (stimolo produzione della proteina legante gli androgeni e inibina da c. di Sertoli)

Origine dei principali ormoni sessuali nel maschio (%)

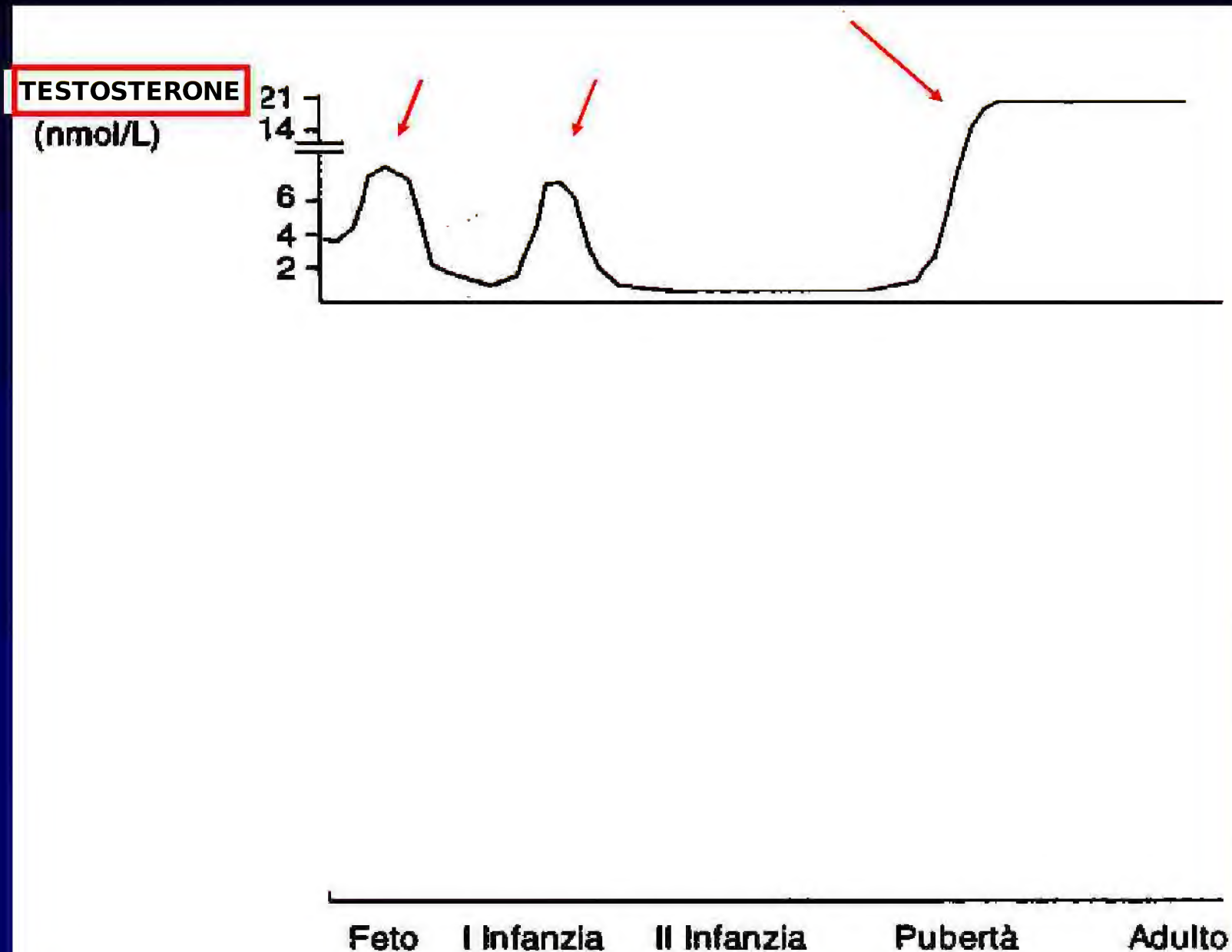
	Testicolo	Surrene	Conversione periferica
Testosterone	95	<1	<5
DHT	20	<1	80
Estradiolo	20	<1	80
DHEA(S)	<10	90	--

TESSUTI BERSAGLIO DI TESTOSTERONE E DI-IDROTESTOSTERONE

Frazioni del testosterone circolanti

Libero 2%

Legato all'albumina 38%

Legato alla SHBG 60%

Secrezione di testosterone nel maschio nelle diverse età
TESTOSTERONE
(nmol/L)
21
14
6
4
2
Feto
I Infanzia
II Infanzia
Pubertà
Adulto

EFFETTI FISIOLOGICI DEGLI ANDROGENI NEL MASCHIO

Nell'embrione

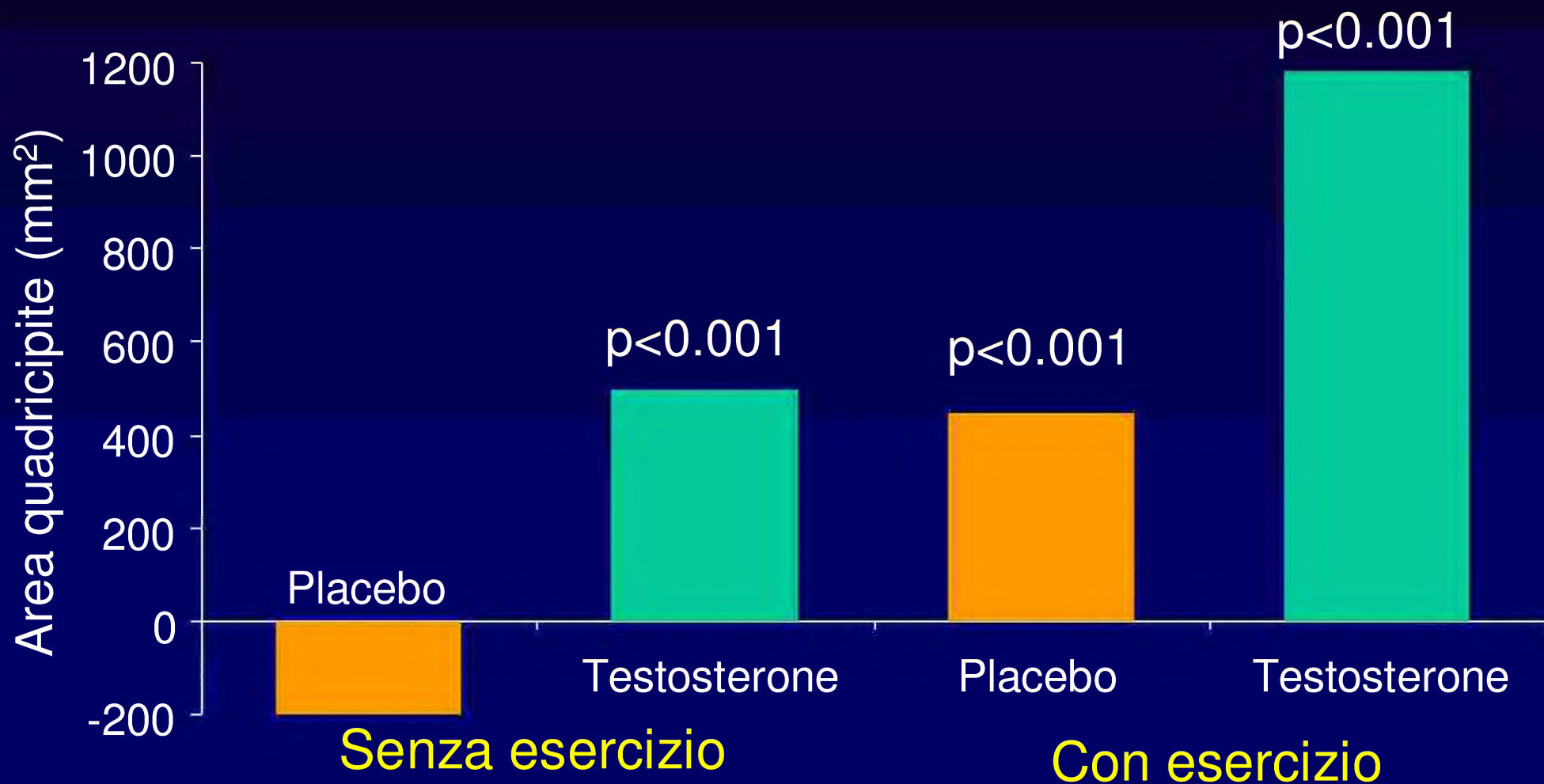
- differenziazione in senso maschile dei genitali interni ed esterni

Alla pubertà

- sviluppo caratteri sessuali secondari
- aumento masse muscolari
- crescita cartilagini epifisarie
- modificazioni psichiche
- sviluppo vis e libido e funzione spermatica

Nell'adulto

- mantenimento vis e libido
- mantenimento caratteri sessuali secondari
- mantenimento forza muscolare
- mantenimento trofismo cutaneo
- mantenimento massa ossea

EFFETTO SULLA MASSA MUSCOLARE DELLA SOMMINISTRAZIONE DI TESTOSTERONE, CON O SENZA ESERCIZIO FISICO, IN MASCHI NON ATLETI

Cause principali di ipogonadismo maschile

- Primitivo
  - Congenito (S. di Klinefelter, microdelezioni cromosoma Y, mutazioni recettori per LH /FSH, criptorchidismo)
  - Acquisito (traumi, torsione del testicolo, orchiti, autoimmunità, varicocele, alcolismo, patologie infiltrative, cause iatrogene)
- Secondario
  - Congenito (S. di Kallmann, mutazioni subunità beta gonadotropine, altre cause)
  - Acquisito (iperprolattinemia, ipopituitarismi di varia natura, cause iatrogene)

Manifestazioni di deficit di testosterone nel maschio

- Durante lo sviluppo fetale precoce: ambiguità dei genitali, pseudoermafroditismo, femminilizzazione
- Durante lo sviluppo fetale tardivo: criptorchidismo, micropene
- In epoca prepuberale: mancato/ridotto sviluppo caratteri sessuali secondari (sviluppo del pene e dei testicoli, rugosità e pigmentazione dello scroto, abbassamento tono della voce, crescita peli, distribuzione maschile dell'adipe), ridotto sviluppo massa e forza muscolare, crescita lenta ma protratta ossa lunghe (proporzioni eunucoidi), ginecomastia
- Nell'adulto: difetto (variabile) di libido, potenza sessuale, forza, riduzione (tardiva) della crescita dei peli, alterato trofismo cutaneo

Proporzioni somatiche normali per il maschio adulto Caucasico

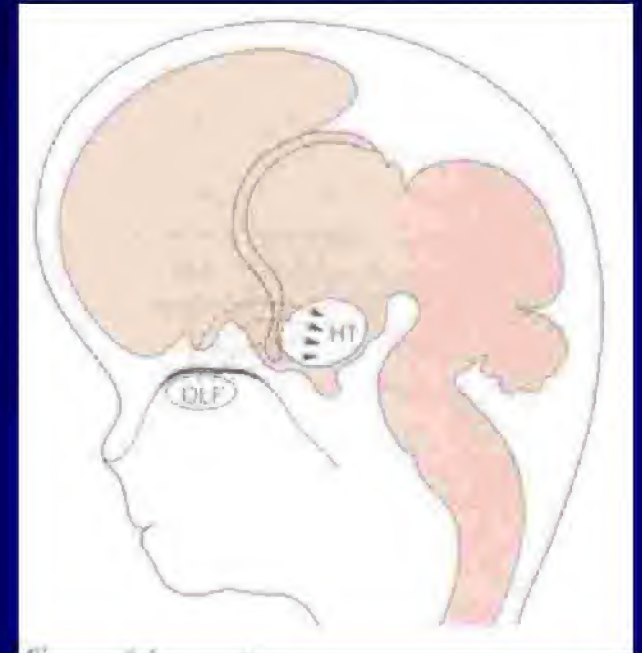
- Rapporto segmento superiore (vertice-pube) / segmento inferiore (pube-piedi) > 1
- Rapporto ampiezza braccia+tronco / altezza <1

Nel soggetto eunucoide alterazione delle proporzioni per eccessiva crescita delle ossa lunghe

Sindrome di Klinefelter

- Disgenesia testicolare, più spesso associata a cariotipo 47 XXY (1:500 nati)
- Testicoli piccoli e di consistenza aumentata
- Azoospermia, variabili difetti nella produzione di testosterone

Sindrome di Kallmann

- Sindrome familiare, causa più comune di ipogonadismo secondario congenito nel maschio
- Deficit isolato di GnRH, legato ad alterazioni gene Kal (cromosoma X) o altri geni
- Spesso presenti disturbi olfattivi (anosmia/iposmia)
- Difetto nella migrazione dei neuroni GnRH-secernenti dal bulbo olfattivo all'ipotalamo
- Testicoli piccoli, di consistenza elastica

Valutazione della funzione gonadica nel maschio

- Esame clinico (dimensioni e aspetto del pene, dimensio i e consistenza dei testicoli, epididimo, cordone spermatico, caratteri sessuali secondari, proporzioni corporee, ma mella)
- Esami di laboratorio (gonadotropine, testosterone, eventualmente prolattina, esame del liquido seminale)
- In casi selezionati indagini strumentali (ecografia, etc) e/o genetiche (cariotipo, etc)

Caratteristiche del testicolo

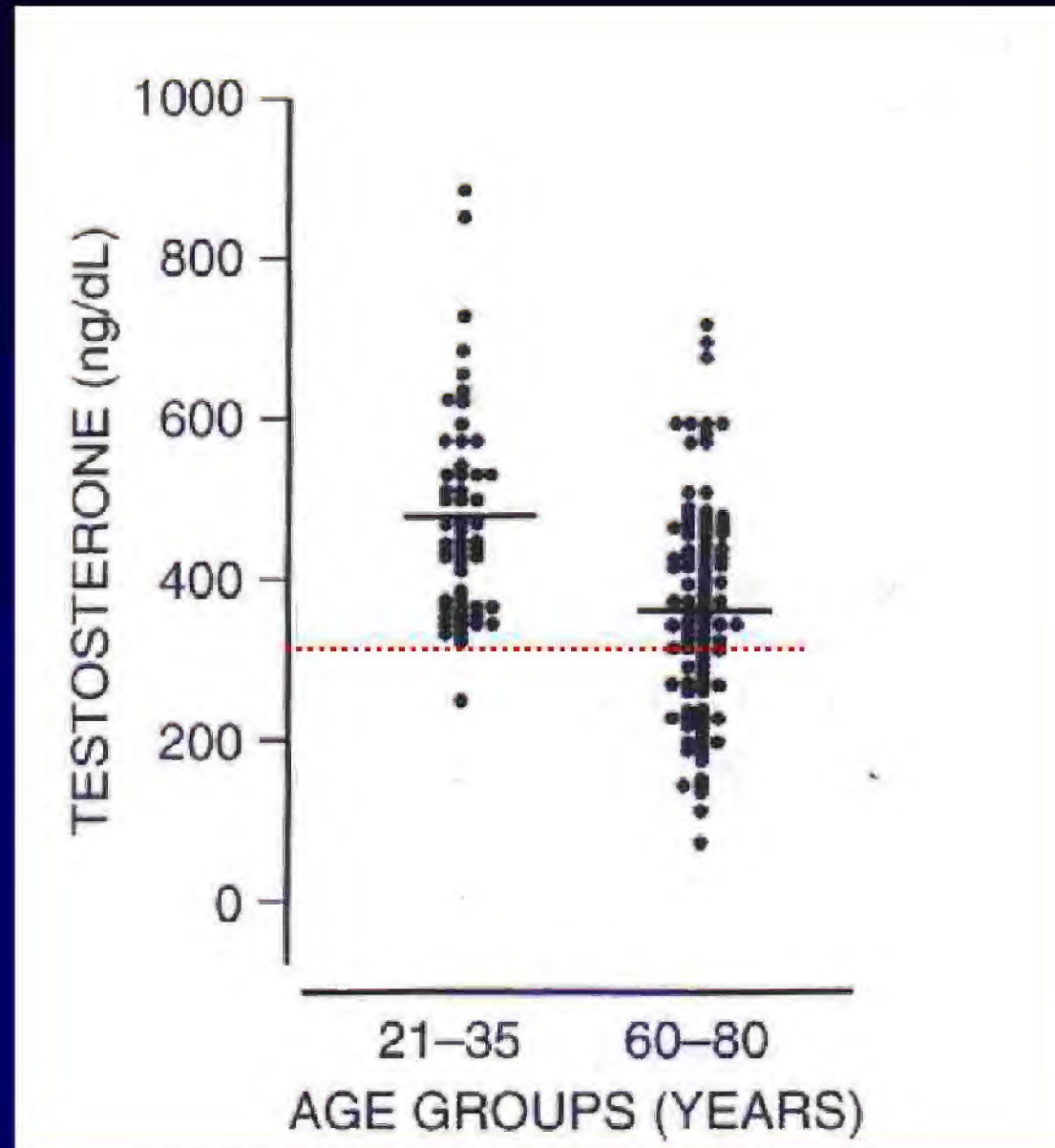
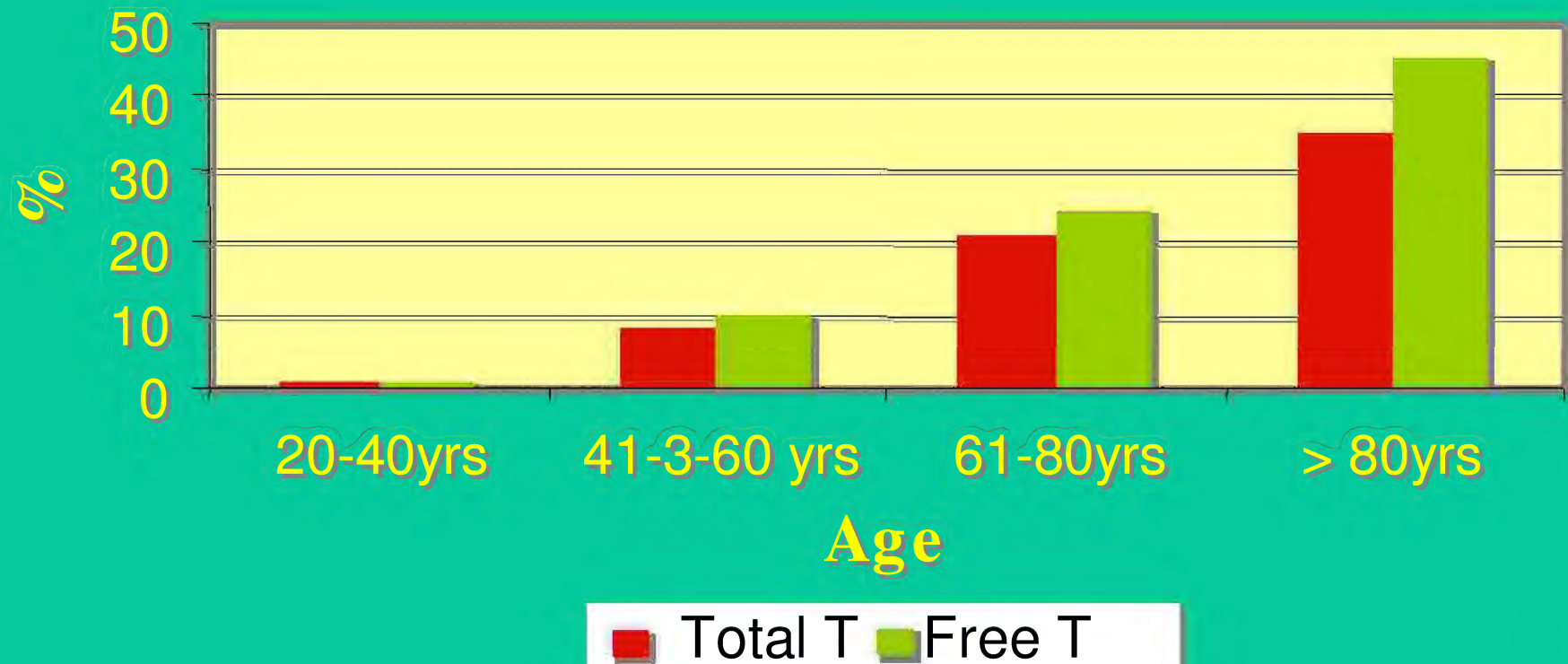
- Volume medio nell’adulto 19 ± 5 ml
- Produce in media circa 30 milioni di spermatozoi/die
- Il ciclo biologico delle cellule germinali dura circa 3 mesi (circa due mesi e mezzo per spermatogenesi, due settim ne per trasporto fino al dotto eiaculatore)
- I tubuli seminiferi rappresentano l’80-90% della massa testicolare
- La secrezione di vescicole seminali e prostata rappresenta circa l’80% del volume del liquido seminale (VN 2-5 ml)

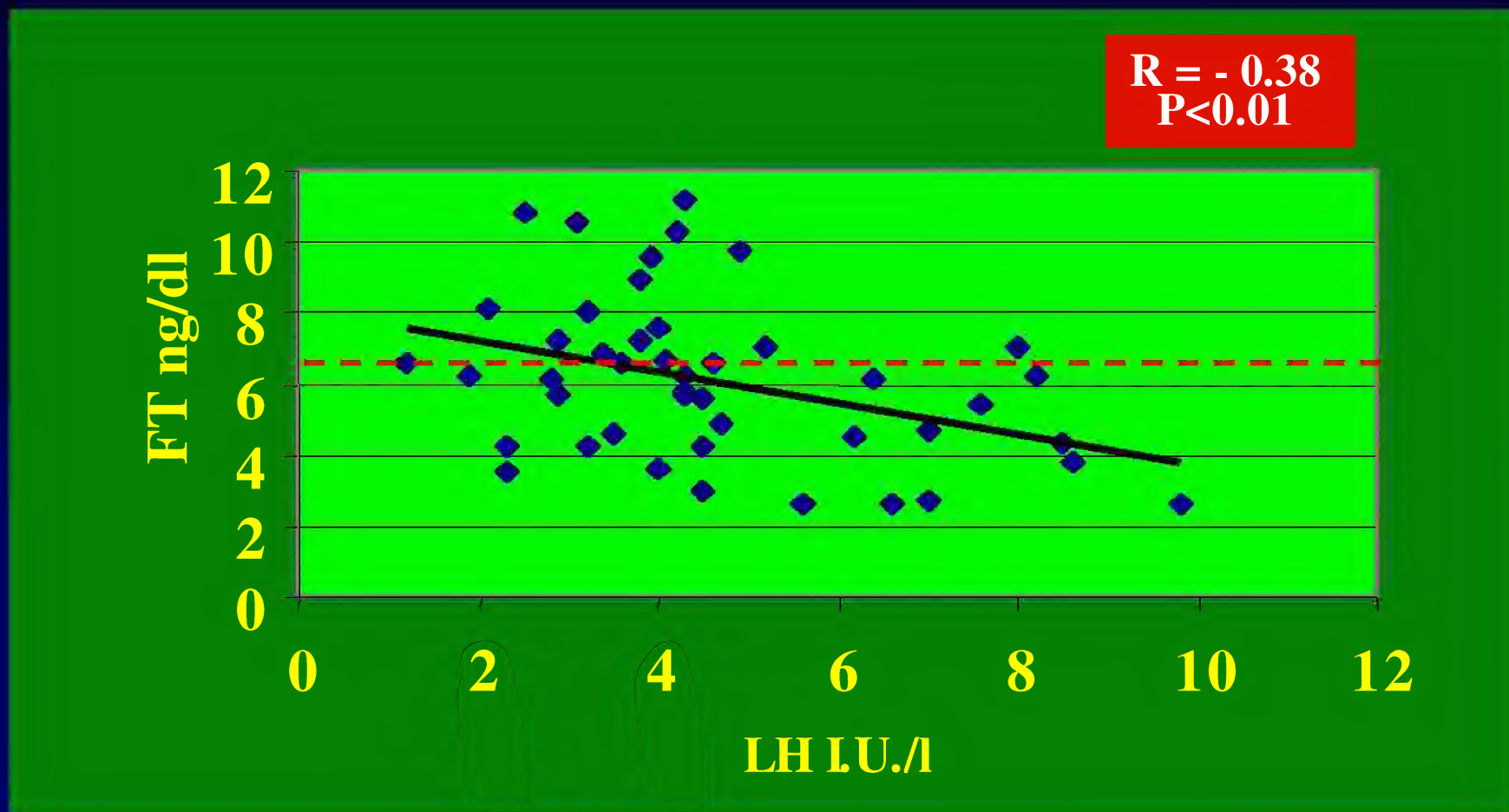
Orchidometro di Prader

adulto
normale

Modificazioni degli ormoni sessuali nel maschio anziano

- riduzione <u>graduale</u> del testosterone totale
- riduzione (di minor entità) della SHBG
- riduzione del testosterone libero

Livelli di testosterone totale nel maschio giovane e anziano

PREVALENZA DI RIDOTTI LIVELLI DI TESTOSTERONE IN FUNZIONE DELL’ETA’

(Kaufman JM & Vermeulen A, Endocr Rev 2005)

CORRELAZIONE FRA LIVELLI DI TESTOSTERONE LIBERO E DI LH NELL'ANZIANO

(Kaufman JM., & Vermeulen A., 2005)

Principali conseguenze dell'ipogonadismo nel maschio adulto

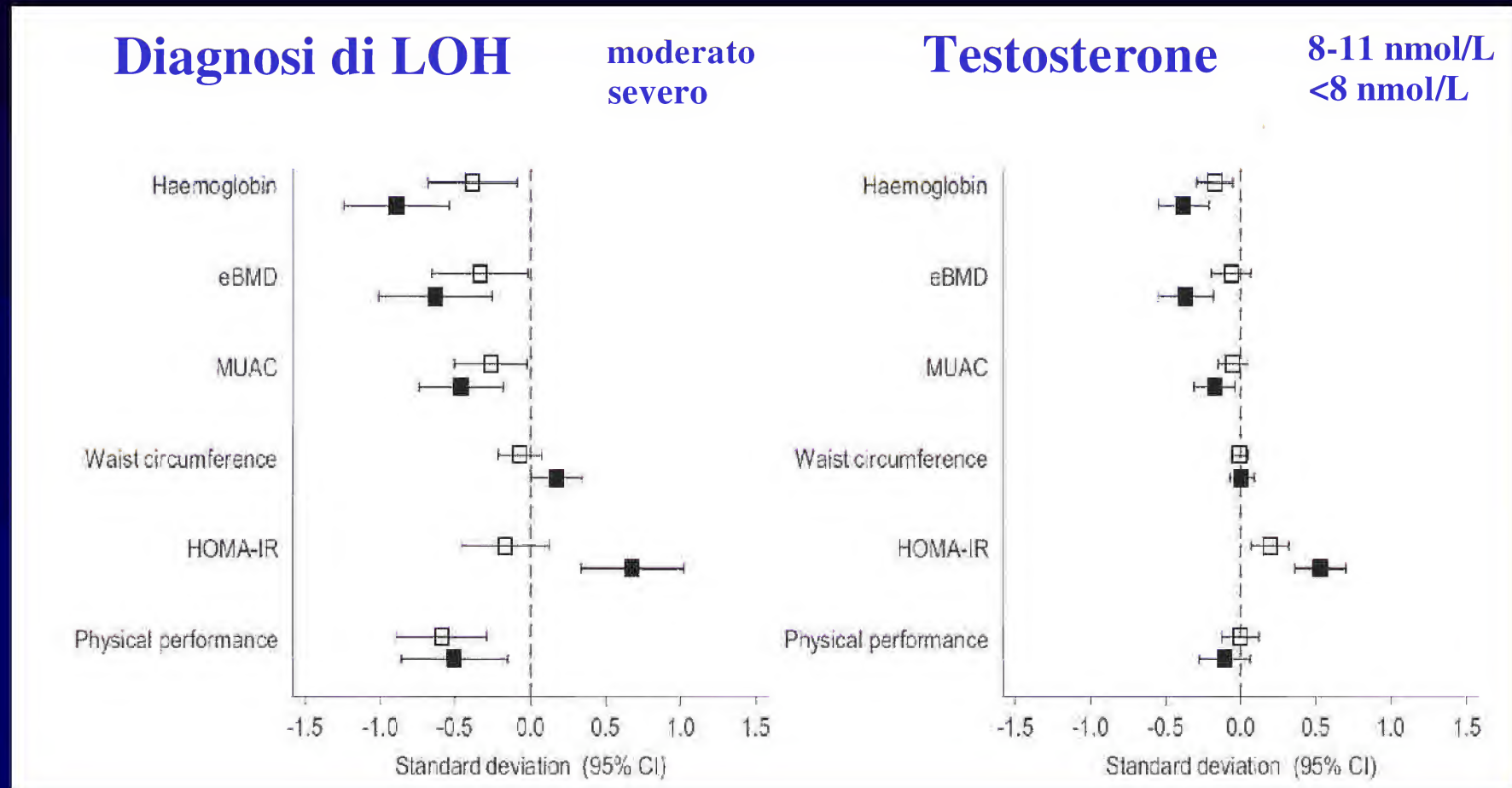
- disturbi vasomotori
- riduzione libido
- abbassamento tono dell'umore, difficoltà di concentrazione
- perdita massa e forza muscolare
- perdita massa ossea e aumento rischio di fratture
- aumento massa grassa
- riduzione sensibilità insulinica

Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men

- L'ipogonadismo può essere diagnosticato nell'uomo anziano quando sono presenti tre sintomi sessuali riferibili a tale condizione* in presenza di livelli di testosterone totale < 11 nmol/L (320 ng/dl) e di testosterone libero < 0.22 nmol/L (6.4 ng/dl)

* Disturbi erettivi, difetto di erezioni notturne, ridotta libido

Wu et al for the EMAS Group, New Engl J Med 2010

Associazioni della diagnosi di LOH e dei livelli di testosterone totale con vari outcome clinici

eBMD: estimated bone mineral density; MUAC: mid-upper arm muscle circumference

Tajar et al for the EMAS Group, JCE&M 2012

Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels

Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves With Testosterone Therapy Evaluated as a Time-Varying Covariate

Survival, %

100
80
60
40
20
0

No testosterone therapy

Testosterone therapy

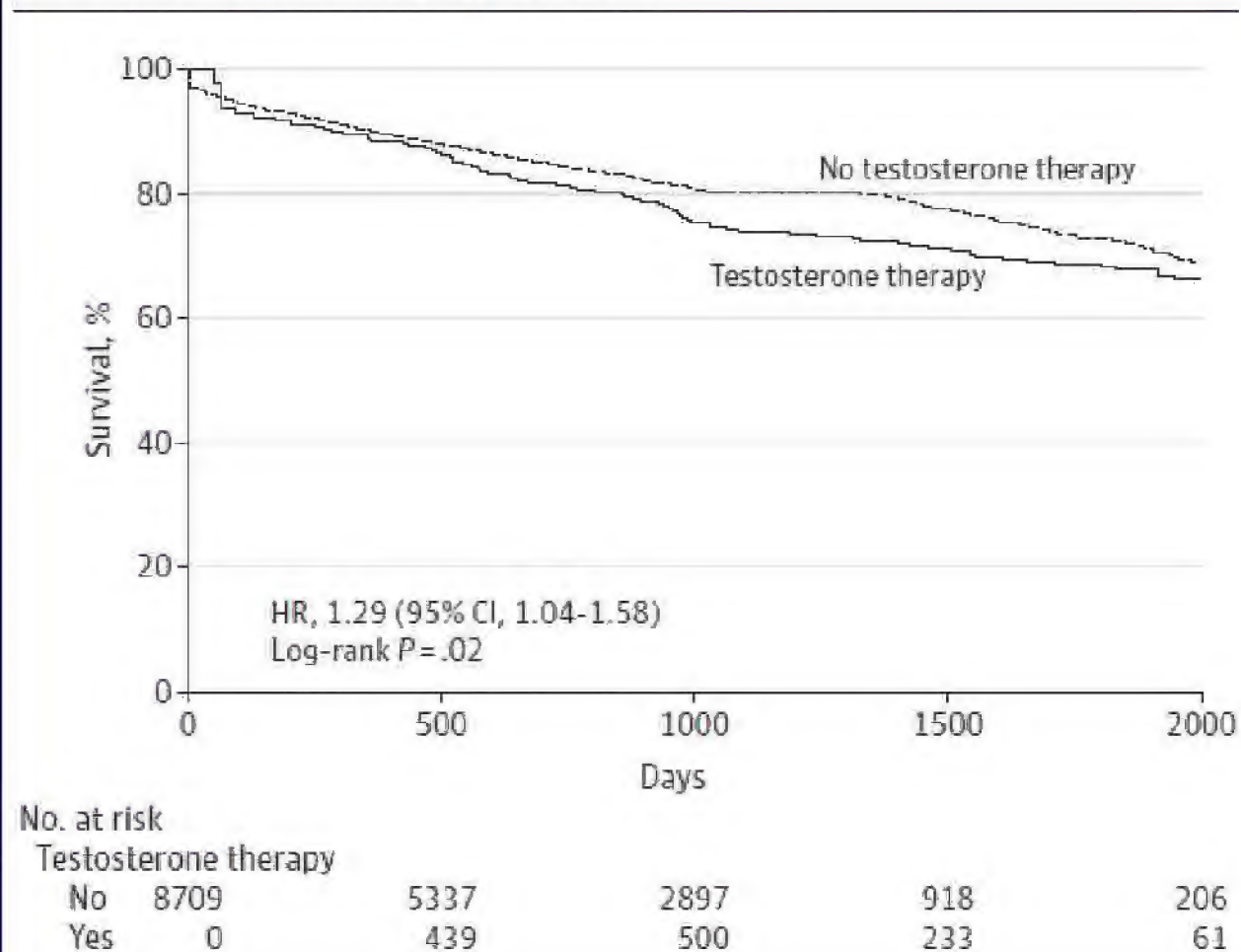
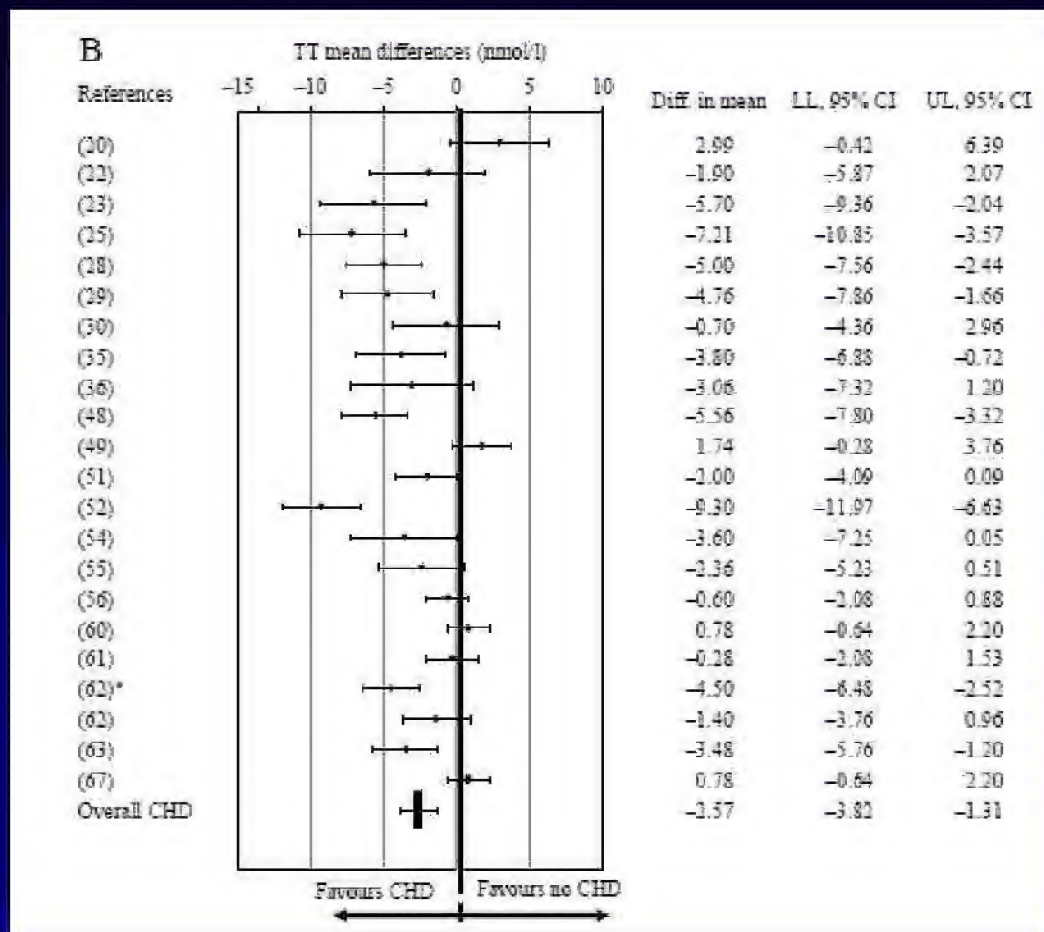
HR, 1.29 (95% CI, 1.04-1.58)
Log-rank $P = .02$

0 500 1000 1500 2000

Days

No. at risk

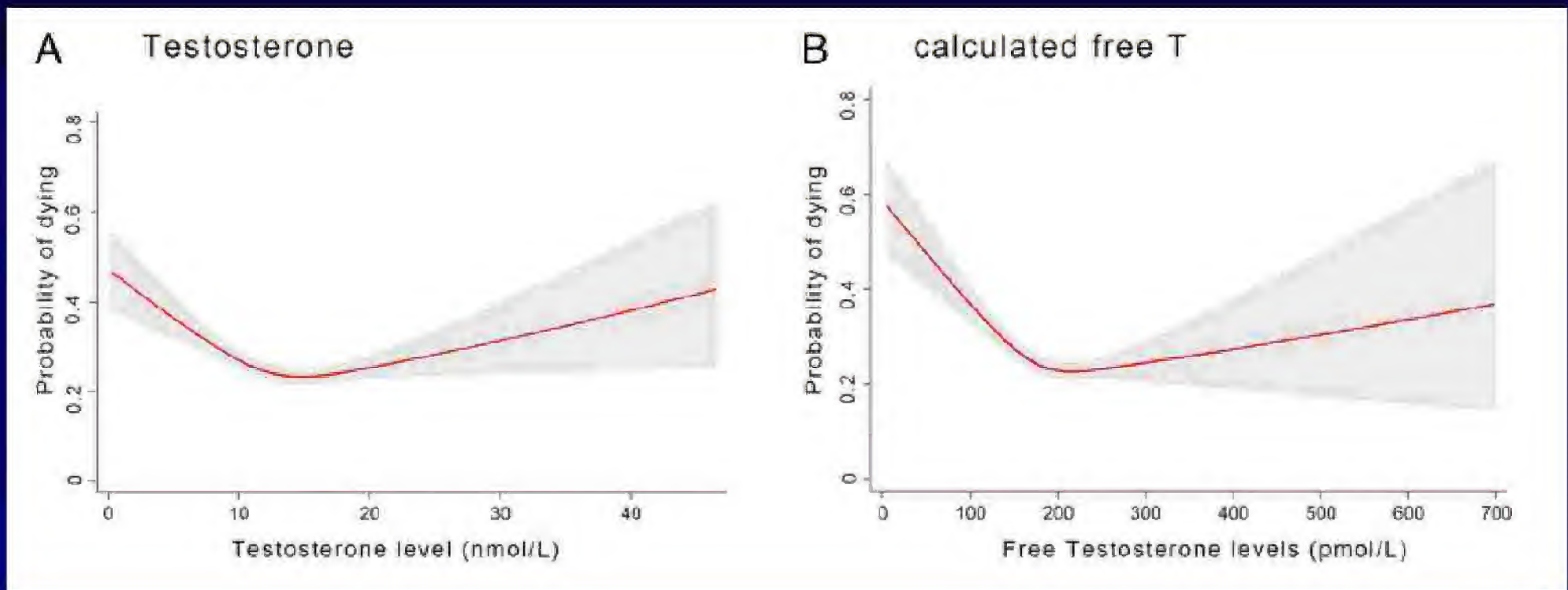
Testosterone therapy	0	500	1000	1500	2000
No	8709	5337	2897	918	206
Yes	0	439	500	233	61

Vigen et al, JAMA 2013

Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study

Differenza media nei livelli di testosterone totale fra soggetti con coronaropatia documentata angiograficamente e controlli

Corona et al, EJE 2011

In Older Men an Optimal Plasma Testosterone Is Associated With Reduced All-Cause Mortality and Higher Dihydrotestosterone With Reduced Ischemic Heart Disease Mortality, While Estradiol Levels Do Not Predict Mortality

Relazioni fra livelli di testosterone e mortalità da tutte le cause

Yeap et al, JCE&M 2014

ANDROGENI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Testosterone

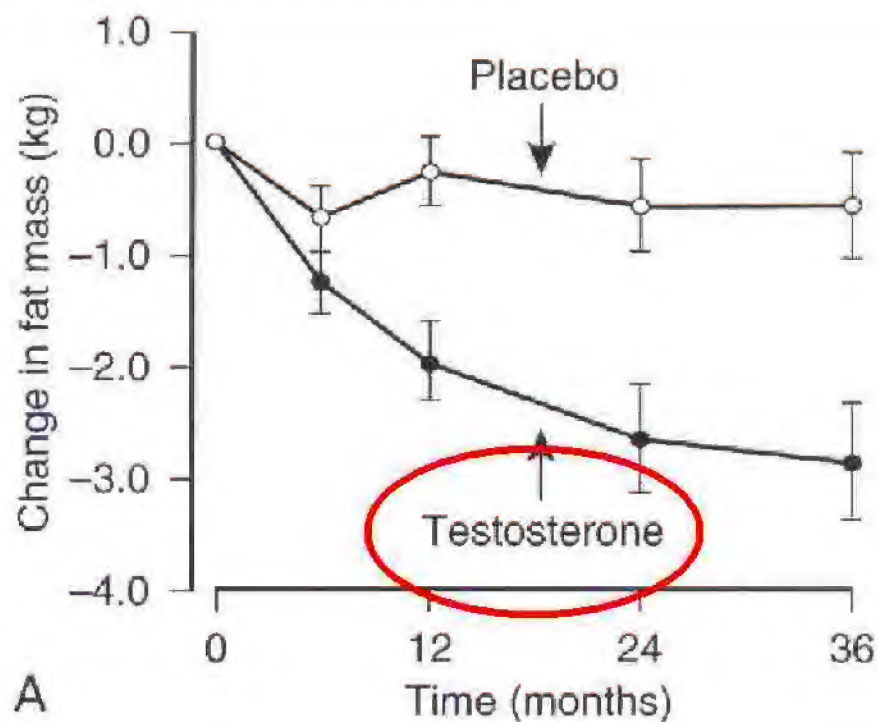
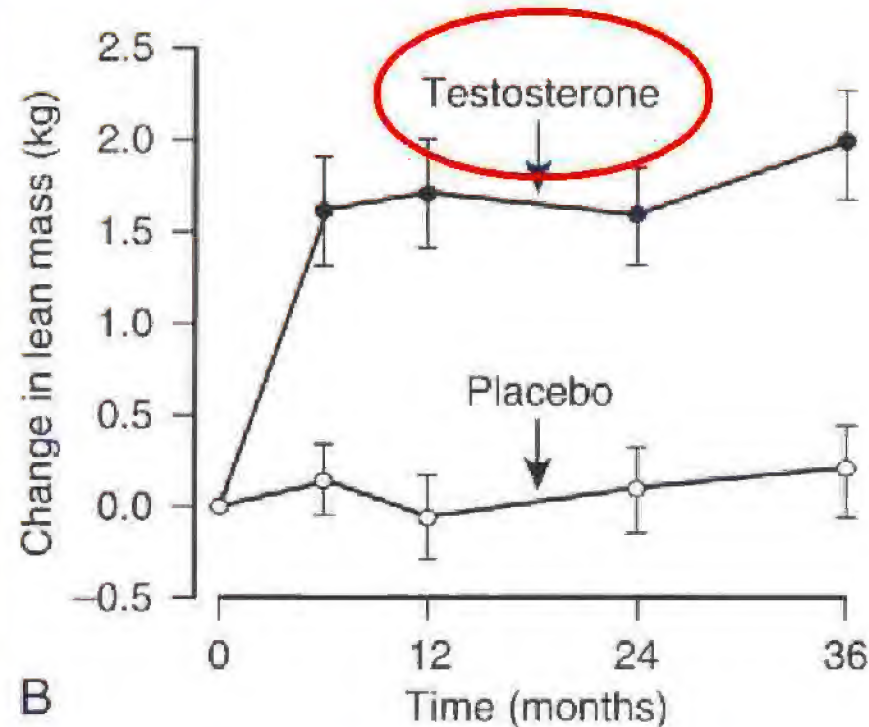
via orale (somministrazioni multiple giornaliere)
via transdermica (quotidiana)
via intramuscolare (ogni 2-14 settimane)

Altri androgeni (non utilizzati nella terapia sostitutiva)

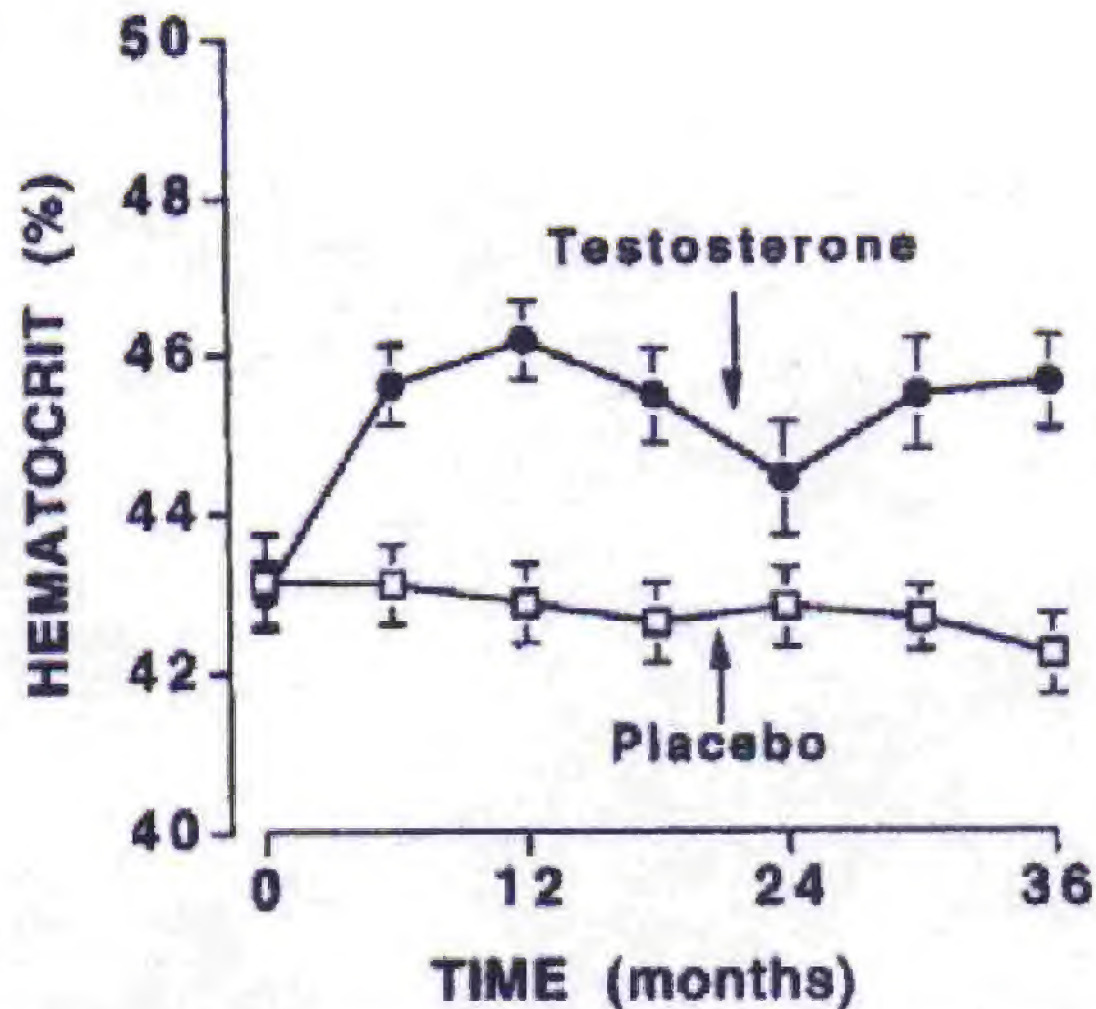
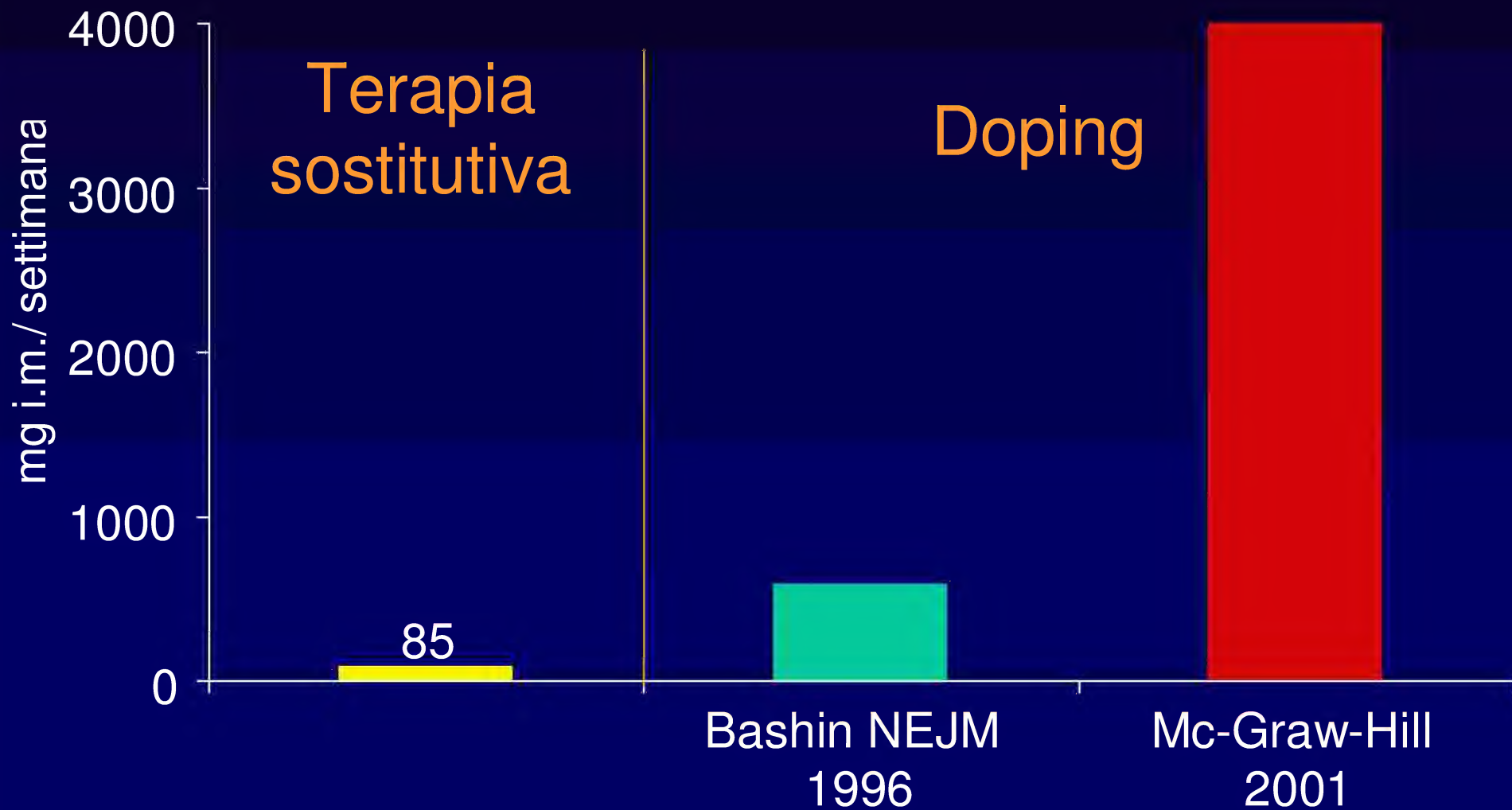
Androstenedione
DHEAS
nandrolone, etc

Composizione corporea in anziani trattati con basse dosi di testosterone o placebo

massa grassa

1.0
0.0
−1.0
−2.0
−3.0
−4.0
Change in fat mass (kg)
Placebo
Testosterone
0
12
24
36
Time (months)
A

massa magra

Principali inconvenienti della terapia sostitutiva con testosterone

- aumento volume prostatico
- aumento emoglobinemia/ematocrito
- rischio carcinoma prostatico
- rischio cardiovascolare?

Variazioni dell'ematocrito in anziani trattati con basse dosi di testosterone o placebo

DOSI TERAPEUTICHE E DOPANTI DEGLI ANDROGENI NEL MASCHIO

STIME DI PREVALENZA DELL'USO DI STEROIDI ANABOLIZZANTI FRA SPORTIVI NON PROFESSIONISTI

Studenti maschi scuole superiori/università USA e UK	1-10%
Popolazione generale 14-25 anni Scandinavia	1-2%
Giocatori football americano licei Indiana (USA) (di questi: 50% <14 anni;15% <10 anni)	6%
Frequentatori palestre private UK	40%

Mc-Graw-Hill 2001 Uptodate 2000

EFFETTI AVVERSI DELL'ECCESSO DI ANDROGENI NEL MASCHIO - 1

- Soppressione della funzione riproduttiva (contraccezione maschile), riduzione volume testicolare
- Ginecomastia
- Ipertrofia prostatica/aumentato rischio di neoplasie prostatiche
- In epoca prepubere: pseudopubertà precoce, accelerazione saldatura cartilagini di accrescimento

EFFETTI AVVERSI DELL'ECCESSO DI ANDROGENI NEL MASCHIO - 2

- Poliglobulia
- Alterazioni profilo lipidico (aumento colesterolo LDL, riduzione colesterolo HDL)
- Alterazioni emocoagulative
- Riduzione sensibilità insulinica
- Ipertensione arteriosa
- Aumento rischio cardiovascolare (?)
- Disturbi psichici (specie con uso discontinuo): depressione, disturbi del comportamento, disturbi maniacali, psicosi
- Epatotossicità (con androgeni 17α-alchilati)